



Linkerfoto: gezonde donorlong. Rechterfoto: CT-thorax van patiënte na enkelzijdige longtransplantatie. Rechterlong is de getransplanteerde long, linkerlong is native long met vergevorderde fibrose.

LONGTRANSPLANTATIE BIJ ILD: **VERWIJS TIJDIG!**



**DR. M.E. (MEREL)
HELLEMONS**

longarts longtransplantatie met als aandachtsgebied interstitiële longziekten (ILD), Erasmus MC, Rotterdam

Interstitiële longziekten (ILD) zijn inmiddels wereldwijd de belangrijkste indicatie voor een longtransplantatie, ook in Erasmus MC. Een recente consensusrichtlijn laat zien dat er veel meer mogelijk is dan 5-10 jaar geleden. Dr. Merel Hellemons vindt het belangrijk dat deze patiënten tijdig worden verwezen, want een goede voorbereiding kost tijd. De zorg rondom een transplantatie is echt maatwerk en teamwerk.

TEKST Daniël Dresden

diopathische longfibrose (IPF) is de belangrijkste van fibroserende ILD en is tegenwoordig de meest voorkomende indicatie voor een longtransplantatie, namelijk bij ongeveer de helft van deze patiënten.¹

Er zijn nog veel andere vormen ILD die progressief kunnen zijn, zoals hypersensitiviteitspneumonitis, ook wel extrinsieke allergische alveolitis (EAA) genoemd, en ILD in het kader van een *connective tissue disease* (CTD).

RECENT CONSENSUSDOCUMENT

Onlangs publiceerde de International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), wereldwijd hét instituut op het gebied van longtransplantatie, een consensusdocument over de selectie van patiënten die in aanmerking kunnen komen voor een longtransplantatie.² Dr. Marlies Wijsenbeek, eveneens longarts in het Erasmus MC, is medeauteur van dit consensusdocument vanuit

haar ILD-expertise, waarin de nieuwste verwijscriteria, indicaties en contra-indicaties voor een longtransplantatie staan.

In de afgelopen jaren is er een duidelijk verschuiving opgetreden in de indicatiestelling voor een longtransplantatie, vertelt Hellemons. 'Veel meer patiënten komen hiervoor in aanmerking dan zo'n tien jaar geleden.'

Voorheen waren er best veel contra-indicaties voor een longtransplantatie. Inmiddels zijn er nog maar weinig absolute en veel meer relatieve contra-indicaties. 'Dat maakt de zorg uitdagend, want dat betekent dat je diverse factoren moet afwegen', weet de Rotterdamse longarts uit de praktijk. 'Veel patiënten hebben een combinatie van een aantal relatieve contra-indicaties. De vraag is altijd wanneer de emmer overloopt en het risico te groot is. Het is maatwerk per patiënt. Deze afwegingen doen we niet alleen, maar in het hele longtransplantatieteam, bestaande uit longartsen, thoraxchirurgen, verpleegkundig specialisten en paramedici, zoals de fysiotherapeut, diëtist, maatschappelijk werker en psycholoog.'

STEEDS MEER LONGTRANSPLANTATIES

In de afgelopen jaren worden in Nederland steeds meer longtransplantaties gedaan. Dat komt enerzijds omdat de acceptatiecriteria ruimer zijn geworden, waardoor meer patiënten hiervoor in aanmerking komen.

'Anderzijds komt het ook omdat we steeds meer de grens opschuiven van welke donororganen we acceptabel vinden', voegt Hellemons toe. 'We zien namelijk dat het op sommige vlakken verantwoord is om deze grens op te rekken. Er zijn niet heel veel meer donororganen beschikbaar gekomen. Het feit dat we meer transplantaties hebben kunnen doen, is een mooi resultaat van het zoeken naar de grens van wat mogelijk is.'

Er staan steeds oudere ontvangers op de wachtlijst voor een longtransplantatie. Een paar jaar geleden werd deze ingreep boven het 65ste levensjaar niet verricht. Inmiddels is die grens in de meeste Nederlandse centra opgeschoven naar 70 jaar, waarbij er wel streng gekeken wordt naar biologische fitheid en *frailty*.

Toen men begon met longtransplantaties, was de leeftijdsgrens voor een geschikte longdonor 50 jaar, maar inmiddels is er geen leef-

tijdsgrens meer. 'Tegenwoordig gebruiken we de longen van veel oudere donoren dan vroeger', vertelt de Rotterdamse longarts. 'We kunnen zelfs eventueel de longen van een 90-jarige donor gebruiken, mits hij/zij nooit gerookt heeft en de longen een goede gaswisseling hebben. We proberen dit de alloceren volgens het principe *old for old*. Je kunt je namelijk voorstellen dat het voor een oudere patiënt prima is om een iets oudere donor te gebruiken. De ruimere leeftijdsgrens geldt dus voor zowel ontvangers als voor donoren. Dat gaat gelukkig heel goed.'

EX VIVO LONGPERFUSIE

Een andere reden waarom tegenwoordig meer donororganen gebruikt worden, is dat sinds een paar jaar in Nederland *ex vivo* longperfusie beschikbaar is.³ 'Voorheen gebruikten we donorlongen waarover we twijfelden niet', vertelt Hellemons. 'Tegenwoordig nemen we die longen wél uit en zetten die op een pomp, waarin de fysiologische situatie wordt nagebootst. Daarbij wordt het orgaan opgewarmd tot lichaamstemperatuur en beademd, en kunnen we zien hoe de gaswisseling is. Zo kunnen we bij twijfel evalueren of de donorlong geschikt is, zonder dat je de patiënt blootstelt aan risico's.'

'VEEL MEER PATIËNTEN KOMEN VOOR EEN LONGTRANSPLANTATIE IN AANMERKING DAN ZO'N TIEN JAAR GELEDEN'

De *ex vivo* longperfusie biedt ook de mogelijkheid om de longen te verbeteren en daarmee geschikt te maken voor transplantatie. Zo kan in geval van oedeem in de longen eerst dat vocht onttrokken worden. 'Ex vivo longperfusie is in de laatste jaren echt ingeburgerd', laat Hellemons weten.

OPTIMALE TIMING VOOR TRANSPLANTATIE BIJ IPF

Bij IPF is het altijd al een uitdaging geweest om de optimale timing voor een longtransplantatie te vinden. Als de transplantatie te vroeg plaatsvindt, dan zijn patiënten nog te

goed. 'Dan doe je hen eigenlijk tekort, want de gemiddelde overleving na een longtransplantatie is 7-10 jaar in Nederland', benoemt Hellemons. 'Maar als je te laat bent, dan doe je hen ook tekort.'

De optimale timing, ook wel het 'window voor transplantatie' genoemd, was altijd al een uitdaging, bemerkt de Rotterdamse longarts. 'De prognose van IPF-patiënten was gemiddeld 3-5 jaar, dus een ernstige progressieve en dodelijke longziekte. De prognose is gemiddeld verbeterd sinds de komst van de fibroseremmers. We zien dat die medicijnen bij een deel van de patiënten heel effectief zijn. Ze stoppen de ziekteprogressie niet, maar remmen deze wel af. Dit maakt het ook lastig, want geen twee patiënten zijn hetzelfde. De ene patiënt reageert heel goed op de fibroseremmers, maar iemand anders niet.'

Wat meespeelt bij IPF om op tijd aan een transplantatie te denken, is dat bij die mensen een acute knik in het ziektebeloop (acute exacerbatie) kan optreden, waardoor de patiënt snel verslechtert. 'Dat ging vroeger gepaard met een overlijdensrisico van ongeveer 50%', vertelt Hellemons. 'Met de komst van de fibroseremmers lijkt de kans op een exacerbatie én het overlijdensrisico daaraan

kleiner geworden. De vraag is: wat is tegenwoordig het meest geschikte moment om iemand op de wachtlijst voor een longtransplantatie te zetten? Je wilt namelijk niet te vroeg zijn, maar ook niet te laat. Door deze nieuwe medicatie is het nog uitdagender geworden om de optimale window voor transplantatie te bepalen. Dat zijn de uitdagingen waar we erg mee worstelen.'

BIJ VOORKEUR VROEG VERWIJZEN

In bovengenoemde consensusrichtlijn² staat ook benoemd dat de timing nog uitdagender is geworden door de komst van de fibroserem-

mers. Er wordt nog steeds geadviseerd om vroegtijdig te verwijzen. ‘Liever te vroeg dan te laat’, vindt Hellemons. ‘Sommige patiënten vinden dat lastig, omdat ze net de diagnose van zo’n ernstige longaandoening gekregen hebben en dan moeten ze al snel gaan praten over een eventuele longtransplantatie.’

In een vroege fase van de ziekte kan nog aandacht besteed worden aan modificeerbare risicofactoren. ‘Het is namelijk belangrijk dat patiënten fit zijn voordat ze aan een transplantatietraject beginnen’, beargumenteert ze, ‘Met voldoende spiermassa en conditie, en eventueel overgewicht aangepakt.’

Een ander argument om deze patiënten vroegtijdig te verwijzen is het feit dat de voorlichting over een longtransplantatie veel voeten in de aarde heeft. ‘Het kost best even tijd om alle ins en outs, alle voor- en nadelen, te bespreken’, weet Hellemons uit de dagelijkse praktijk. ‘Bovendien wil je hen wel bedenktijd geven.’

Zeker bij familiale fibrose en bij een CTD-ILD is een tijdige verwijzing nodig, omdat veel van die patiënten extrapulmonale manifestaties, onder andere in de lever en het beenmerg, hebben waar rekening mee gehouden moet worden. ‘Het kost vaak extra tijd om dat netjes uit te zoeken’, voegt Hellemons toe, voorzien van enkele voorbeelden: ‘Bij CTD, zoals sarcoïdose, moeten we erg waakzaam zijn of er een extrapulmonale sarcoïdose is, bijvoorbeeld in het hart. Bij systemische sclerose moet naar de slokdarm gekeken worden. Bij dermatomyositis moet uitgesloten worden dat er maligniteiten zijn. Dat kost echt meer tijd. Dus die groepen moeten wellicht eerder verwezen worden dan dat je gewend bent. Dat is een van de nieuwe aanbevelingen in de richtlijnen.’

VOLDOENDE KENNIS OVER ILD

Mede gezien de complexe en veranderende overwegingen rondom de optimale timing van een longtransplantatie vindt Hellemons dat een transplantatieteam voldoende kennis over ILD in huis moet hebben. ‘De prognose van ILD bepaalt namelijk in grote mate die timing’, beargumenteert ze. ‘Daar moet je wel mee bekend zijn.’

Een kracht van het Erasmus MC is naar haar mening dat het transplantatieteam bij verwijzingen van ILD-patiënten bij twijfel over de

diagnose of een afwijkend beloop eerst opnieuw naar de casus kijkt in nauwe samenwerking met het ILD-team. ‘Als je het klinische beloop in de loop van de tijd kent, dan heb je meer informatie dan aan het begin van het diagnostische traject’, vertelt Hellemons. ‘Daaraan gerelateerd wordt nagegaan of alle beschikbare behandelingen zijn geprobeerd. Een longtransplantatie is namelijk een “rug tegen de muur”-optie, die geschikt is als alle andere opties geprobeerd zijn en de prognose beperkt is, minder dan twee jaar. Soms hebben we toch nieuwe behandelopties voor die patiënten die te prefereren zijn boven een longtransplantatietraject.’

De meeste verwijzers weten wel dat patiënten die op jonge leeftijd IPF krijgen, een slechte prognose hebben en verwijzen hen voor een longtransplantatie. Het is minder bekend dat andere ILD-eenzelfde beloop als IPF kunnen hebben. Zo is er sinds een paar jaar een aparte subgroep van ILD erkend, waarvoor inmiddels – net als voor IPF – de fibroseremmers beschikbaar zijn: de progressief fibroserende ILD. ‘Ruim twee jaar geleden was er een landmarkstudie, INBUILD⁴’, vertelt Hellemons. ‘We weten inmiddels dat een deel van de patiënten met non-IPF longfibrose hetzelfde klinische beloop heeft als degenen met IPF. Dat zijn best veel patiënten. In een recente studie⁵ is aangetoond dat meer dan de helft van de patiënten met een chronische EAA een beloop heeft dat past bij progressief fibroserende ILD. Die patiënten komen tegenwoordig in aanmerking voor een fibroseremmer. Maar dat zijn ook de patiënten met een slechte prognose, waarbij je je moet realiseren dat ze mogelijk in de toekomst voor een transplantatie in aanmerking komen.’

SPOEDLONGTRANSPLANTATIE ALLEEN BIJ FITTE PATIËNTEN

Tot een paar jaar geleden werd in Nederland geen spoedlongtransplantatie gedaan bij patiënten die niet tevoren waren gescreend en op de intensive care waren opgenomen. ‘Daar waren we heel zwart-wit in’, herinnert Hellemons zich. ‘De reden was dat een transplantatie in deze setting geen goede uitkomsten had. Sinds een paar jaar hebben we in Nederland, ook wereldwijd, veel meer ervaring gekregen met de hartlongmachines (*extra corporeal membrane oxygenation*,

ECMO). Er zijn op de ic’s veel meer mogelijkheden om deze patiënten in leven te houden, en ook wakker, aanspreekbaar en trainbaar te houden aan de hartlongmachine.’

Sinds een aantal jaren zijn in Nederland sporadisch spoed-longtransplantaties uitgevoerd. Dat houdt in dat deze patiënten op de ic voorlichting hebben gekregen, gescreend zijn en vanaf de beademing of hartlongmachine een longtransplantatie hebben ondergaan. ‘Dat doen we in principe alleen bij relatief jonge patiënten met een blanco voorgeschiedenis die opeens, bijvoorbeeld door influenza, ernstige longfibrose ontwikkelen en zonder transplantatie zouden overlijden’, benadrukt Hellemons. ‘Dat was voorheen echt een controversiële behandeling, maar is steeds beter mogelijk en werkzaam. We hebben net de resultaten in Nederland gepubliceerd.⁶ De uitkomsten van die mensen zijn net zo goed als van degenen die een reguliere transplantatie gekregen hebben.’

Hoewel spoed-longtransplantatie dus vaker wordt gedaan en mogelijk is, blijft het een behandeling die alleen gedaan wordt in gespecialiseerde centra die veel ervaring hebben met de hartlongmachine en alleen in zeer geselecteerde patiënten. ‘Voor de andere patiënten blijft het belangrijk om vroegtijdig te verwijzen’, besluit Hellemons, ‘zodat we hen goed kunnen voorbereiden voor een transplantatie.’ ■

Referenties

1. Kapnadak SG, Raghu G. Lung transplantation for interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2021;30:210017.
2. Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40:1349-1379.
3. van der Mark SC, Hoek RAS, Hellemons ME. Developments in lung transplantation over the past decade. *Eur Respir Rev.* 2020;29:190132.
4. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381:1718-1727.
5. Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J.* 2022;2102571.
6. Gan CT, Hoek RAS, van der Bij W, et al. Long-term outcome and bridging success of patients evaluated and bridged to lung transplantation on the ICU. *J Heart Lung Transplant.* 2022;S1053-2498(22)00035-3.